

肝豆灵汤改善痰瘀互结型 Wilson 病患者肝脏功能的临床观察

何望生, 杨文明*, 汪瀚, 汪美霞, 董婷, 金珊

(安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

[摘要] **目的:** 观察肝豆灵汤对痰瘀互结型 Wilson 病患者肝脏功能的临床疗效。**方法:** 将 2015 年 1 月至 2017 年 12 月安徽中医药大学第一附属医院脑病中心收治的 Wilson 病痰瘀互结型患者 72 例, 随机分为治疗组和对照组, 各 36 例。两组均予以二巯丙磺酸钠常规治疗, 对照组予以口服护肝片, 治疗组予以肝豆灵汤口服, 治疗共 6 个疗程。在治疗前后分别进行中医证候疗效、肝脏功能血清酶学[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)], 胆红素代谢指标[总胆红素(TBIL)], 血清肝纤维化指标[层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)、IV 型胶原(CIV)、III 型前胶原肽(PⅢP)], 凝血指标[纤维蛋白原(FBG)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)]等相关指标评估。**结果:** 中医证候疗效总有效率治疗组为 86.11% (31/36), 对照组为 63.89% (23/36), 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后 ALT, AST, AKP, TBIL 水平均显著改善 ($P < 0.01$), 其中治疗组优于对照组 ($P < 0.01$); 两组治疗后肝纤维化指标显著改善 ($P < 0.01$), 其中治疗组优于对照组 ($P < 0.01$); 两组治疗后凝血指标均有不同程度改善 ($P < 0.05, P < 0.01$), 其中在降低 PT, APTT, TT 水平, 提高 FBG 水平等方面优于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:** 肝豆灵汤能显著改善 Wilson 病痰瘀互结型患者的肝脏功能, 具体表现在改善血清酶学及胆红素指标, 逆转肝纤维化, 促进凝血因子产生, 减轻出血倾向, 从而延缓病情进展, 提高患者生活质量。

[关键词] 肝豆灵汤; 肝豆状核变性; 痰瘀互结证; 二巯基丙磺酸钠; 肝脏功能

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)08-0105-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200427

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191104.1213.007.html>

[网络出版时间] 2019-11-04 13:45

Clinical Efficacy of Gandouling Decoction in Improving Hepatic Function with Phlegm and Blood Stasis Type Wilson's Disease

HE Wang-sheng, YANG Wen-ming*, WANG Han, WANG Mei-xia, DONG Ting, JIN Shan
(The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of Gandouling decoction on hepatic function of patients with phlegm and blood stasis type Wilson's disease. **Method:** From January 2015 to December 2017, totally 72 cases of phlegm and blood stasis type Wilson's disease admitted to Encephalopathy Center in the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine were randomly divided into treatment group and control group, with 36 cases in each group. Patients in both groups were injected with sodium dimercaptopropane sulfonate for routine treatment. At the same time, patients in control group received Hupan Tablets, and patients in treatment group received Gandouling decoction for a total of 6 treatment courses. Before and after treatment, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome effective rate, serum enzyme index [alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AKP)], bilirubin metabolism index [total bilirubin (TBIL)], liver fibrosis index [laminin (LN), hyaluronic acid (HA), collagen type IV (CIV)],

[收稿日期] 20190702(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973825)

[第一作者] 何望生, 硕士, 主治医师, 从事肝豆状核变性临床研究, Tel:0551-6283822, E-mail:312234288@qq.com

[通信作者] * 杨文明, 博士, 主任医师、教授, 从事运动障碍性疾病的研究, Tel:0551-62838512, E-mail:yangwm8810@126.com

procollagen type III peptide (PⅢP)] and blood coagulation index [fibrinogen (FBG), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT)] were observed. **Result:** TCM syndrome effective rates of treatment group and control group were 86.11% (31/36) and 63.98% (23/36) respectively, with a significant difference between two groups ($P < 0.05$). ALT, AST, AKP, TBIL decreased in two groups after treatment ($P < 0.01$), and the effects of ALT, AST, AKP, TBIL in treatment group were significantly better than those in control group ($P < 0.01$), liver fibrosis index decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$), and the effect in treatment group was significantly better than that in control group ($P < 0.01$). Blood coagulation indexes were improved to different degrees in both groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and there were significant differences between treatment group and control group in decreasing PT, APTT, TT levels ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and increasing FBG level ($P < 0.01$). **Conclusion:** Gandouling decoction can significantly improve hepatic function of patients with phlegm and blood stasis type Wilson's disease, which is manifested in improving serum enzymes and bilirubin indexes, reversing liver fibrosis, promoting clotting factors and reducing bleeding tendency, in order to delay the progress of the disease and improve the life quality of patients.

[**Key words**] Gandouling decoction; Wilson's disease; phlegm and blood stasis type; sodium dimercaptopropane sulfonate; liver function

Wilson 病 (WD) 即肝豆状核变性, 1912 年 Kinnier-Wilson 首先系统报道此病^[1-2], 作为临床罕见且少数可治疗的遗传代谢性疾病之一, 好发于儿童和青少年期, 是原发性铜代谢紊乱导致过多的铜蓄积于肝脏、脑部、肾脏、角膜、关节等多发部位, 引起相应的临床症状及体征, 但无论是脑型、肝型还是其他类型, 所有患者均表现有不同程度的慢性肝脏损害。因为肝脏是体内铜中毒的原发靶器官和铜沉积最早及最主要的部位^[3]。而肝脏损害主要表现为血清酶学改变、黄疸、肝纤维化甚至肝硬化以及凝血指标的异常等^[3]。因此重视对 WD 肝脏损害的早期发现及阻止或缓慢这一过程的发生与发展, 可预防肝硬化和肝癌的发生, 对提高 WD 患者的生活质量和生存期, 具有十分重要的临床意义。流行病学研究表明, 我国含山县 WD 的发病率约为 2.66/10 万, 患病率约为 6.21/10 万^[4]。由于我国人口基数大, 患病的绝对数多, 造成的危害也大, 故加强 WD 研究具有重要的理论意义及现实意义^[5]。WD 是中医药治疗的优势病种。安徽中医药大学第一附属医院脑病中心 60 年来的研究作业已证实了这一结论, 并且脑病中心已成为作为国家区域中医诊疗中心、国家重大疑难疾病 (肝豆状核变性) 防治中心, 长期致力于 WD 的研究, 充分发挥中医药整体观、辨证论治为核心的科学思维和个性化诊疗的技术方法, 利用中药多成分、多靶点、多途径、多环节作用的特点, 选取低铜高锌兼具化痰通络、祛瘀散结的中草药如郁金、姜黄、黄连片、莪术、丹参、鸡血藤、陈皮、大黄、金钱草、泽泻组成肝豆灵汤。前期的临床

研究表明, 此方对脑型 WD 具有较好的临床疗效, 可以明显改善患者神经功能和认知障碍^[6-10]。本研究拟在前期研究的基础上, 通过肝豆灵汤对痰瘀互结型 WD 患者治疗前后的中医证候疗效、肝脏功能血清酶学指标、胆红素代谢指标、肝纤维化指标和凝血指标等变化, 进一步观察肝豆灵汤对痰瘀互结型 WD 患者肝脏功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月安徽中医药大学第一附属医院脑病中心 72 例符合 WD 纳入诊断标准的患者, 随机按数字法分为治疗组和对照组。治疗组 36 例, 其中男 16 例, 女 20 例, 年龄 11 ~ 34 岁, 平均 (22.22 ± 7.72) 岁, 病程 1 ~ 33 个月, 平均 (19.56 ± 10.78) 个月。对照组 36 例, 其中男 21 例, 女 15 例, 年龄 12 ~ 36 岁, 平均 (24.94 ± 7.49) 岁, 病程 1 ~ 35 个月, 平均 (21.08 ± 11.74) 个月。治疗组和对照组两组在性别、年龄和病程等方面比较无显著差异性, 具有可比性。所有病例均顺利完成治疗, 无脱落病例出现。本试验经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准及审核 (批号 2018AH-08)。

1.2 诊断标准

1.2.1 WD 西医诊断标准^[11]。①家族遗传史, 父母是近亲婚配、同胞中有 WD 患者或死于原因不明的肝病者; ②缓慢进行性震颤、肌僵直、构音障碍等锥体外系症状、体征或/及肝症状; ③肉眼或裂隙灯证实有 K-F 角膜色素环; ④血清铜蓝蛋白 (CP) < 200 mg·L⁻¹ 或铜氧化酶 < 0.20 活力单位/L; ⑤ 24 h

尿铜排泄量 $> 100 \mu\text{g} (1.56 \text{ U} \cdot \text{mol}^{-1})$; ⑥肝 $> 250 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ (干重)。凡完全具备上述 1~3 项或 1 及 4 项者,可确诊为临床显性型;具备上述 3~5 项者或 3~4 项者属无症状型。仅有 1~2 项或 1,3 项者,应怀疑 WD,必须通过第 6 项确诊。

1.2.2 中医辨证标准 参照《肝豆状核变性诊疗方案》^[12]中关于 WD 痰瘀互结型制定。主证为肢体抖动,言语謇涩,反应迟钝,泛恶流涎,屈伸不利,表情呆板。次证为纳呆便秘,胁下积块,触按疼痛,肌肤甲错,胸脘痞满,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦滑。具备主证 2 项+次证 2 项,参考舌象+脉象,即可诊断为证。

1.3 纳入标准 ①年龄 10~40 岁;②符合 WD 西医诊断标准;③中医辨证属于痰瘀互结证;④入院前未接受正规的排铜治疗;⑤改良 Goldstein 分级标准 I~III 级;⑥受试者或监护人同意参加临床研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①年龄 < 10 岁或 > 40 岁者;②妊娠期或哺乳期妇女;③合并严重的精神行为异常者;④合并有病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝病者;⑤病情严重,合并肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血、门静脉血栓形成等病情不稳定患者;⑥改良 Goldstein 分级标准 0 级或 IV 级;⑦无症状的 WD 患者;⑧服用其他中药制剂或中成药患者。

1.5 治疗方法 两组均予高蛋白低铜饮食,并予排铜及对症治疗。驱铜药选用重金属螯合剂二巯丙磺钠(DMPS,上海禾丰制药有限公司,国药准字 H31021514)治疗, $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 1 次/d,连续输注 6 d 为 1 个疗程,每个疗程后停 2 d,补充 10% 葡萄糖酸钙 10 ml 2 次/d,共治疗 6 个疗程。

对照组予口服护肝片(黑龙江葵花药业股份有限公司,国药准字 Z20003336), $1.44 \text{ g}/\text{次}$, 3 次/d,连续 6 个疗程。

治疗组予以肝豆灵汤(郁金、姜黄、黄连片、莪术、丹参、鸡血藤、陈皮、大黄、金钱草、泽泻),所有饮片均来自安徽中医药大学第一附属医院药剂科,经该院主管药师裴凤锦鉴定为正品,加水浸泡 30 min,煎煮 2 次,取药液 300 mL,早晚各 150 mL 温服,连续 6 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效标准 观察记录两组患者治疗前后“言语謇涩,肢体抖动,屈伸不利,表情呆板,反应迟钝,泛恶流涎,胸脘痞满,纳呆便秘,胁下积块,触按疼痛,肌肤甲错,舌质黯淡或有瘀斑,苔薄腻,脉弦

滑”等积分变化(上述各症状按其无、轻、中、重程度,以试验前方案中拟定的 0~3 分半定量量表收集信息)。参考《中药新药临床研究指导原则》^[13]所制定的疗效判定标准进行判定,分 3 个等级(显效、有效、无效)进行评定。其中显效是指中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;有效是指中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效是指中医临床症状、体征均无明显改善甚或加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.6.2 观察指标 用药前后分别抽取空腹静脉血 5 mL,移入真空枸橼酸钠抗凝管、离心、分离待测。①血清酶学指标检测,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)采用速率法检测,ALT,AST 试剂盒(富士胶片和光纯药株式会社,批号分别为 AH989, KR099),AKP 试剂盒(德国德赛诊断系统有限公司,批号 60130565)。②血清胆红素代谢指标检测,总胆红素(TBIL)采用钒酸氧化法检测,TBIL 试剂盒(富士胶片和光纯药株式会社,批号 AF484)。③血清肝纤维化指标检测,透明质酸(HA),III 型前胶原肽(PⅢP)采用竞争法检测,HA,PⅢP 试剂盒(安图生物公司,批号分别为 20150509,20150603)。层黏连蛋白(LN),IV 型胶原(CIV)采用夹心法检测,LN,CIV 试剂盒(安图生物公司,批号分别为 20150611,20150404)。④凝血指标检测,采用西门子全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FBG)、凝血酶时间(TT),均采用凝固法检测,相关试剂盒(希森美康医用电子上海有限公司,批号分别为 554645,557350,547593,548436)。

1.7 安全性评价 记录两组患者在治疗期间所出现的不良事件,并与药物相关性分析。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件分析,统计检验均采用双侧检验,各计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,计数资料用 χ^2 检验;两组间比较,采用两独立样本 t 检验;同组治疗前后比较,采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后中医证候疗效比较 治疗组总有效率为 86.11% (31/36)。对照组总有效率为 63.89% (23/36);治疗组中医证候疗效高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 ALT,AST,AKP,TBIL 水平比较 与本组治疗前比较,两组 ALT,AST,AKP,TBIL 水平均有显著下降($P < 0.01$)。治疗后

表 1 两组患者治疗后中医证候疗效比较

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome effective rate before and after treatment between two groups

例(%)				
组别	显效	有效	无效	总有效
治疗	11(30.56)	20(55.56)	5(13.89)	31(86.11) ¹⁾
对照	4(11.11)	19(52.78)	13(36.11)	23(63.89)

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后 ALT,AST,AKP,TBIL 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 2 Comparison of ALT,AST,AKP,TBIL between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	AKP/U·L ⁻¹	TBIL/mg·L ⁻¹
治疗	治疗前	122.61 ± 32.97	108.14 ± 26.74	218.50 ± 44.08	23.93 ± 3.85
	治疗后	52.36 ± 22.44 ^{1,2)}	44.92 ± 8.04 ^{1,2)}	117.11 ± 22.24 ^{1,2)}	13.93 ± 3.03 ^{1,2)}
对照	治疗前	121.31 ± 35.64	103.17 ± 25.46	220.86 ± 36.71	23.27 ± 4.37
	治疗后	76.75 ± 28.47 ¹⁾	57.47 ± 12.87 ¹⁾	167.92 ± 50.34 ¹⁾	18.08 ± 4.15 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表 3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 3 Comparison of hepatic fibrosis index between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	HA	LN	PIIINP	CIV
治疗	治疗前	236.86 ± 73.22	256.83 ± 75.89	23.69 ± 4.35	140.88 ± 25.38
	治疗后	127.11 ± 36.11 ^{1,2)}	116.03 ± 34.23 ^{1,2)}	12.31 ± 2.52 ^{1,2)}	88.91 ± 18.27 ^{1,2)}
对照	治疗前	230.19 ± 75.70	238.67 ± 74.70	24.62 ± 4.81	137.57 ± 23.38
	治疗后	169.94 ± 52.45 ¹⁾	165.28 ± 47.46 ¹⁾	17.03 ± 3.05 ¹⁾	108.69 ± 16.23 ¹⁾

2.4 两组患者治疗前后凝血功能指标比较 与本组治疗前比较,两组治疗后凝血功能指标 PT,APTT,TT 水平均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),FBG 水平明显升高($P < 0.05, P < 0.01$),表明两组均能明显

治疗组 ALT,AST,AKP,TBIL 水平改善显著优于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后肝纤维化指标比较 与本组治疗前比较,治疗组与对照组治疗后肝纤维化指标均显著降低($P < 0.01$),表明两组均能明显改善肝纤维化指标。与对照组治疗后比较,治疗组肝纤维化指标均显著降低($P < 0.01$),表明治疗组在改善肝纤维化指标方面优于对照组。见表 3。

改善凝血功能指标。与对照组治疗后比较,治疗组凝血功能指标 PT,APTT,TT 水平均明显降低($P < 0.05, P < 0.01$),FBG 水平显著升高($P < 0.01$),表明治疗组在改善凝血功能指标方面优于对照组。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后凝血指标比较($\bar{x} \pm s, n = 36$)

Table 4 Comparison of coagulation index between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, n = 36$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FBG/g·L ⁻¹
治疗	治疗前	13.98 ± 2.63	40.71 ± 6.75	23.45 ± 4.17	1.44 ± 0.25
	治疗后	10.32 ± 1.07 ^{2,3)}	30.22 ± 3.18 ^{2,4)}	18.02 ± 2.05 ^{1,3)}	2.07 ± 0.22 ^{2,4)}
对照	治疗前	12.88 ± 1.95	41.72 ± 7.35	23.51 ± 4.06	1.50 ± 0.23
	治疗后	11.51 ± 2.95 ¹⁾	38.75 ± 6.52 ¹⁾	20.86 ± 3.39 ²⁾	1.63 ± 0.33 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05, ^2)P < 0.01$;与对照组治疗后比较³⁾ $P < 0.05, ^4)P < 0.01$ 。

2.5 安全性分析 所有参与患者均未出现严重副作用。治疗组有 1 例出现轻微腹泻,未作任何处理,后随治疗进程而缓解。

3 讨论

无论是脑型、肝型还是其他类型的 WD,所有的

WD 患者均有不同程度的肝脏损害^[6]。WD 肝脏损害的临床表现复杂多样、个体化差异很大,可表现为无临床症状而仅实验室肝功能检查异常,如血清酶学、胆红素、肝纤维化及凝血异常等,或体检发现肝脏和(或)脾脏肿大;也可出现急慢性肝炎,肝

硬化,甚至爆发性肝衰竭表现^[3]。

ALT 和 AST 均为肝细胞内的功能酶。大量铜蓄积于肝脏,引起肝细胞受损后,由于肝细胞膜通透性增加,ALT 和 AST 释放入血,致使血清中 ALT 和 AST 活性增加。AKP 是一种在碱性环境下能水解磷酸酯产生磷酸的非特异性酶,主要存在于肝脏等组织中,作为肝胆疾病诊断的一个重要指标。TBIL 是是直接胆红素和间接胆红素的总和,血清 TBIL 的测定是肝、胆功能检查中的一项重要检测项目,能准确地反映黄疸的程度。肝纤维化几乎是每一个 WD 患者肝脏的主要病理改变^[14-15]。WD 导致肝脏肝纤维化普遍发生,且纤维化程度严重,肝硬化发生比例高^[16]。当过量的铜沉积于肝脏时,引起肝组织受损和多种酶的活性被抑制,从而出现一系列铜代谢紊乱和病理变化。过多的铜引起肝细胞坏死、门静脉及其周围炎症和纤维化。WD 发病早期,电镜下可发现特征性的线粒体变化,表现为肝细胞线粒体大小不一,正常位于膜内或膜外的线粒体嵴被分离,嵴内腔隙增大。随着 WD 的发展,铜蛋白分散于溶酶体可见到电子致密的管周颗粒。肝组织检查似自身免疫性疾病或慢性活动性肝炎,这些 WD 患者的肝组织有单核细胞浸润(由淋巴细胞、浆细胞组成)、点状坏死及纤维化。WD 患者病变细胞比正常细胞大 3~4 倍,肝窦变窄,或阻塞不通,致肝内循环障碍,造成缺血缺氧性改变,促使肝细胞的坏死及新生障碍。最终多发展为肝纤维化和肝硬化,其中肝硬化可为大结节、小结节或混合性,可见纤维化中隔、胆管增生、马洛里透明小体,免疫组化染色见肝细胞内有大量铜盐沉着^[17]。

一部分 WD 肝脏损害患者可能会出现皮肤瘀点瘀斑、牙龈出血、鼻腔出血、血便、血尿等出血表现,主要可能与 WD 患者肝脏损害、凝血功能障碍有关。研究表明,有肝脏疾病时,往往是数种凝血因子产生量减少,或活性降低,导致异常的凝血酶原和纤维蛋白原产生,干扰正常凝血过程^[18-19]。由于铜的大量异常蓄积导致 WD 患者存在慢性肝脏功能损害,肝脏功能受损必然导致凝血因子缺乏,而轻重不一的凝血功能障碍是凝血因子合成减少或凝血因子大量耗损的表现之一。由于凝血常规是反映内外源性及其共同途径中凝血因子的活性水平,当肝脏细胞受损时,凝血因子合成困难,其严重程度与肝细胞的受损程度呈正相关。作为单纯外源性凝血系统的实验指标以及反映肝脏合成、储备、病变严重程度的重要指标之一的 PT,因子 II, V, VII, X 等缺乏可致 PT

延长。作为内源性凝血系统较敏感和最常用的筛选试验的 APTT,指的是观察血小板血浆凝固所需的时间,反映 VIII, IX, XI 和 X 因子的活性,也受到 I, II, V 和 X 因子的影响,因子 VIII, IX, XI 等缺乏均可致 APTT 延长。作为检查纤溶系统的试验 TT,反映血浆中肝素和类肝素抗凝物质的水平。凝血功能障碍较敏感的指标的 FIB,指的是肝实质细胞合成的一种糖蛋白,肝脏严重损害时其合成明显减少,同时纤溶亢进引起原发性纤维蛋白溶解,而 FIB 降低可致 TT 延长。目前西医对于 WD 的治疗主要采用二巯丙磺酸钠、青霉胺等铜络合剂进行驱铜治疗,具有驱铜量高,改善症状等优点,但因治疗手段单一、不良反应(过敏反应、骨髓抑制、胃肠道刺激等)大,众多患者在驱铜治疗后病情恶化而受到限制。大量的临床研究显示,中医药治疗 WD 可以获得较好的临床效果,且副作用小,WD 已成为中医药治疗的优势病种^[20]。基于此,本研究采用上述肝脏血清学指标,观察了肝豆灵汤对痰瘀互结型 WD 患者肝脏功能的影响。

中医学无肝豆状核变性的病名,中医根据本病临床上有肝脾肿大、腹水、震颤、扭转痉挛、精神障碍等多种表现,将其相应归属于“积聚”“水肿”“颤证”“痉证”“癫狂”等病证范畴。杨文明教授在继承中医传统理论的基础上,结合自己长期的临床实践和经验总结,根据 WD 患者的临床表现及其病因病机的不同特点,在临床中发现了以风邪为患是肝豆状核变性的特征,在国内创造性地提出了“肝风”^[21]作为本病的中医病名,结束了 WD 长期没有统一的中医病名的历史,促进了 WD 的中医疾病名称的规范化和标准化。

经过长期大量的临床研究,本课题组发现痰浊、瘀血在 WD 发病中占据举足轻重的作用,痰浊、瘀血二邪,相互影响,相互作用而发病,贯穿于 WD 发病的始终,构成了 WD 的重要病因病机,成为 WD 发病的主要关键^[22]。痰浊瘀血不仅可以单独为病,也可以交结为患,而成痰瘀互结之候。痰浊停滞日久,阻滞气机而致血瘀;血瘀日久必影响水液代谢,使水湿停聚变生痰浊,或因痰致瘀,或因瘀致痰,最终导致痰瘀互结。正如《诸病源候论》所谓:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水积聚而不消散,故成痰也”。《血证论》中亦指出:“须知痰水之壅,由瘀血使然”“血迹既久,已能化为痰水”。生理上微量元素铜属津液、血液,蕴于津液与血液之中。津液、血液运行失常产生痰浊、瘀血,致使铜随津液血液停滞瘀积产生

铜毒,铜毒、痰浊与瘀血相互胶滞,相互影响,致使痰瘀互结。临床表现为患者既有肋下痞块坚硬、刺痛不移、面青灰、舌紫暗等瘀血证候,又有腹大如臌、肢体颜面浮肿、咳唾痰涎等痰浊征象。痰瘀互结于体内,积久蕴毒,正气大衰不能鼓邪外出,又常加重病情,变生诸病,形成痼疾。故痰瘀致病临床表现复杂多样,病程较长,易于反复,经久难愈。

因此痰瘀互结是本病最常见的证候之一,选用针对上述证型而组方的肝豆灵汤,方中君药郁金和姜黄发挥疏肝利胆、清热化痰之功。臣药黄连清中下焦湿热、莪术活血行气。佐使药丹参及鸡血藤养血活血、通经活络,大黄通腑利湿、清热解毒。诸药共用,发挥祛痰化瘀、活血散结、疏肝利胆排铜之功。现代药理学研究显示郁金具有保肝降酶、抗氧化、改善蛋白质合成、降低人肝星状细胞株细胞的纤维化蛋白分泌功能、增加纤维化蛋白降解的能力,从而可以干预肝纤维化病程,同时具有缩短出血时间和凝血时间的作用,提示桂郁金水提物可能具有止血作用^[23-26];姜黄能抑制 Beclin1, Atg5 的表达,通过抑制自噬来延缓肝纤维化的进展^[27];黄连能降低 ALT 和 AST 活力,减轻肝纤维化程度,降低纤维结缔组织增殖及炎性反应,减少胶原沉积^[28];生、醋莪术均能抑制 HSC-T6 增殖,减少细胞外基质的生成并促进其降解具有不同程度减轻肝纤维化^[29];丹参抗肝纤维化的机制主要为抑制氧化应激损伤,抑制肝细胞凋亡,抑制免疫性肝损伤;抑制肝星状细胞活化、促进其凋亡;抑制细胞外基质生成,促进其降解;改善肝脏血液循环^[30]。鸡血藤通过抑制氧化应激、减轻线粒体损伤,进而改善肝损伤^[31];大黄能够抑制碳烯酸类产物代谢异常、调节肝脏微循环、增加肝脏血流量、清除自由基、抑制脂质过氧化、减轻肝细胞和毛细血管的炎性水肿、疏通肝内毛细血管、加快胃肠蠕动、阻断胆红素的肝肠循环、减轻黄疸,从而改善肝脏功能^[32]。

本研究收集 72 例痰瘀互结型 WD 住院患者,通过对照研究发现,肝豆灵汤联合二巯丙磺酸钠能显著改善 WD 患者的中医证候疗效,提示在西医常规治疗的基础上加服肝豆灵汤能进一步的改善患者临床症状、体征,提高患者的生活质量,优于对照组。治疗组 ALT, AST, AKP, TBIL, LN, HA, C IV, P III P 水平平均低于对照组,提示了肝豆灵能降低 WD 患者血清酶学及胆红素指标,显著的抗纤维化作用,延缓及逆转肝纤维化的进展;进一步研究发现肝豆灵汤在降低 PT, INR, APTT, TT, 提高 FBG 等方面优于对照

组,提示肝豆灵汤可促进凝血因子生成,改善凝血功能各项指标,从而减轻患者出血倾向。

综上所述,肝豆灵汤能改善 WD 患者改善患者的肝脏功能,从而改善患者相应的临床表现,在一定程度上会延缓患者病情的进展,改善患者的生存质量。是一有效治疗痰瘀互结型 WD 的中药组方。

[参考文献]

- [1] SÁNCHEZ-ALBISUA I, GARDE T, HIERRO L, et al. A high index of suspicion: the key to an early diagnosis of Wilson's disease in childhood [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutri, 1999, 28(2):186-190.
- [2] PRASED R, KAUR G, WALIA B N. A critical evaluation of copper metabolism in Indian Wilson's disease children with special reference to their phenotypes and relatives [J]. Biol Trace Elem Res, 1998, 65(2):153-165.
- [3] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:86-89.
- [4] 胡文彬, 韩咏竹, 薛本春, 等. 安徽省含山县肝豆状核变性的流行病学研究[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(13):894-897.
- [5] RIORDAN S M, WILLIAMS R. The Wilson's disease gene and phenotypic diversity [J]. J Hepatol, 2001, 34(1):165-171.
- [6] 董婷, 杨文明, 张娟, 等. 肝豆灵对 Wilson 病患者前瞻性记忆功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2018, 37(1):13-16.
- [7] 韩辉, 杨文明, 张娟, 等. 肝豆灵片对肝豆状核变性患者神经功能的影响[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(11):1016-1017.
- [8] 董婷, 杨文明, 吴明彩, 等. 肝豆灵对高铜负荷小鼠神经干细胞活性氧水平及核因子 E2 相关因子 2 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7):53-56.
- [9] 韩辉, 郑明翠, 吴丽敏, 等. 肝豆灵对肝豆状核变性 TX 小鼠 ERK 信号通路及空间学习记忆的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3):553-555.
- [10] 王艳昕, 鲍远程, 孙敏, 等. 肝豆灵干预铜负荷大鼠认知障碍及海马细胞凋亡的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(23):2333-2336.
- [11] DALVI A, PADMANABAN M. Wilson's disease: etiology, diagnosis, and treatment [J]. Dis Mon, 2014, 60(9):450-459.
- [12] 杨文明, 鲍远程, 张波, 等. 肝豆状核变性诊疗方案 [J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(11):1130-1131.
- [13] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:289.

- [14] 王永丽,胡纪源,叶群荣. 肝豆状核变性肝纤维化的中西医研究进展[J]. 中医药临床杂志,2015,27(1): 123-125.
- [15] 孙艳玲,赵景民,李文淑,等. 儿童 Wilson 病的临床病理特征及其肝纤维化机制探讨[J]. 解放军医学杂志,2005(4):300-302.
- [16] 周光德,赵景民,孙艳玲,等. 几种重要遗传代谢性肝病肝纤维化的比较研究[J]. 传染病信息,2008,21(5):284-286.
- [17] 詹志刚,郭学刚,孟凡蓉,等. Wilson's 病的病理生理学及临床特征[J]. 国外医学:医学地理分册,2001,22(2):78-80,98.
- [18] PROCHÁZKA J, HAUFTOVÁ D. Blood coagulation disorders in Wilson's disease[J]. Vnitr Lek, 1966, 12(9):895-903.
- [19] 汪美霞,韩辉,杨文明,等. 肝豆状核变性患者凝血功能的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2008,2(23): 122-123.
- [20] 李祥,杨文明,汪瀚,等. 肝风论[J]. 中医药临床杂志,2013,25(3):198-200.
- [21] 杨文明,陈彪,鲍远程,等. 肝豆状核变性病中医临床思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(6):66-69.
- [22] 方淑珍,杨文明,韩辉,等. 痰瘀主论肝豆状核变性[J]. 中医药临床杂志,2013,25(11):970-972.
- [23] 杨秀芬,周芳,李丽花,等. 桂郁金水提物对小鼠出血与凝血时间的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(9): 2425-2426.
- [24] 黄小鸥,秦华珍,李彬,等. 广西桂郁金对肝纤维化大鼠血清学指标的影响[J]. 广西中医药,2009,32(3):59-61.
- [25] 刘雪梅,黎桂玉,邓燕,等. 桂郁金提取物对人肝星状细胞的胶原与金属蛋白酶分泌的影响[J]. 时珍国医国药,2013,24(5):1037-1040.
- [26] 石卫州,程允相,樊星花,等. 桂郁金水提物对大鼠肝细胞浆和微粒体内 II 相脱毒酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):163-166.
- [27] 宋慧东,潘洁,欧阳鹏,等. 姜黄素对肝纤维化大鼠中自噬相关蛋白作用的观察[J]. 新医学,2018,49(8): 579-582.
- [28] 欧意桃,杨桂智,兰天,等. 黄连素对小鼠肝纤维化的影响[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(2):51-55.
- [29] 张季,宋熾,王巧晗,等. 生、醋莪术对大鼠免疫性肝纤维化及 HSC-T6 增殖和 α -SMA, Procollagen I 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(13): 2538-2545.
- [30] 张笑菲,高卓维,吕志平,等. 丹参酮 II_A 抑制肝纤维化作用机制的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(28):86-89.
- [31] 亢泽春,刘少华,高聪. 鸡血藤总黄酮对酒精性肝损伤的保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2013,33(23):5951-5953.
- [32] 张卫东. 大黄治疗重症肝炎机制浅析[J]. 中国民康医学,2008,20(4):293.

[责任编辑 张丰丰]